



TITLE:

前立腺肥大症に対するナフトピジルと塩酸タムスロシンの臨床効果の比較検討 - 先行薬剤無効例に対する他剤への切り替え効果 -

AUTHOR(S):

林, 哲夫; 酒井, 康之; 斉藤, 一隆; 新井, 学; 兵地, 信彦; 鈴木, 理仁; 増田, 均; ... 小林, 剛; 影山, 幸雄; 木原, 和徳

CITATION:

林, 哲夫 ...[et al]. 前立腺肥大症に対するナフトピジルと塩酸タムスロシンの臨床効果の比較検討 - 先行薬剤無効例に対する他剤への切り替え効果 -. 泌尿器科紀要 2002, 48(1): 7-11

ISSUE DATE:

2002-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114684>

RIGHT:

前立腺肥大症に対するナフトピジルと塩酸タムスロシンの 臨床効果の比較検討

—先行薬剤無効例に対する他剤への切り替え効果—

東京医科歯科大学大学院尿路生殖機能学教室（主任：木原和徳教授）

林 哲夫, 酒井 康之, 斉藤 一隆, 新井 学
兵地 信彦, 鈴木 理仁, 増田 均, 川上 理
奥野 哲男, 小林 剛, 影山 幸雄, 木原 和徳

A COMPARATIVE STUDY ASSESSING CLINICAL EFFECTS OF NAFTOPIDIL AND TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE ON BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Tetsuo HAYASHI, Yasuyuki SAKAI, Kazutaka SAITO, Gaku ARAI,
Nobuhiko HYOCHI, Masahito SUZUKI, Hitoshi MASUDA, Satoru KAWAKAMI,
Tetsuo OKUNO, Tsuyoshi KOBAYASHI, Yukio KAGEYAMA and Kazunori KIHARA
*From the Department of Urology and Reproductive Medicine, Graduate School,
Tokyo Medical and Dental University*

We compared the efficacy of naftopidil with that of tamsulosin hydrochloride for benign prostatic hyperplasia patients. Eighty-five patients without improvement of quality of life (QOL) score by the administration of 50–75 mg naftopidil for more than four weeks were assigned to receive doses of 0.1–0.2 mg tamsulosin hydrochloride and 89 patients without improvement of QOL score by the administration of 0.1–0.2 mg tamsulosin hydrochloride for more than four weeks were assigned to receive doses of 50–75 mg naftopidil once a day for 8 weeks. International prostate symptom score, maximum flow rate, residual urine volume and side effect profile were determined before the administration of the first medicine, before the administration of the second medicine and after 8 weeks of treatment with the second medicine. In the group without improvement of QOL score by naftopidil, significant improvements in symptoms of urgency, weak stream and straining were observed after 8 weeks of treatment with tamsulosin hydrochloride. In the group without improvement of QOL score by tamsulosin hydrochloride, significant improvements in symptoms of incomplete emptying, intermittency and nocturia were observed after 8 weeks of treatment with naftopidil. In conclusion, improvement of symptoms by each α 1-blocker differs symptom by symptom. Tamsulosin hydrochloride was superior to naftopidil for the symptoms of urine flow and naftopidil was superior to tamsulosin hydrochloride for the symptom of nocturia.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 7–11, 2002)

Key words: Benign prostatic hyperplasia, Naftopidil, Tamsulosin hydrochloride

緒 言

現在、前立腺肥大症に対する薬物療法として α 1-ブロッカーの投与が広く普及しているが、近年下部尿路の α 1-受容体機構の解明が進み、 α 1-ブロッカーの排尿障害に対する効果もそれぞれ異なることが考えられ、個々の α 1-ブロッカーを使い分けることも必要となってきた¹⁾。そこで今回われわれは、前立腺肥大症に対しナフトピジルまたは塩酸タムスロシンで治療を開始し、いくつかのデータが改善したにもかかわらず QOL スコアの改善が認められなかった症例に対し、他方の薬剤を投与することにより 2 剤の臨床効

果の違いを比較検討した。

対 象 と 方 法

1. 対 象

対象は2000年4月から2001年3月までに東京医科歯科大学医学部附属病院泌尿器科外来を受診し内服薬にて治療を開始した前立腺肥大症の患者533例のうち、ナフトピジルまたは塩酸タムスロシンで治療を開始したにもかかわらず4週間以上たっても QOL スコアの前後差が0以下で、改善が認められないと判定された53歳から81歳（平均66歳）の症例174例である。明らかな神経因性膀胱、尿路感染症、尿閉を伴った症

例, または前立腺癌が疑われた症例は本研究の対象外とした。さらに, 前治療のあるものおよび併用薬のあるものもすべて本研究の対象外とした。174例の対象患者全員に開始前に本研究の目的, 方法, 予想される有害事象などにつき説明をし, 承諾の得られた患者にのみ本試験を行った。

2. 方法

ナフトピジルを 50~75 mg, 1日1回または塩酸タムスロシンを 0.1~0.2 mg, 1日1回4週間以上投与され QOL スコアの改善が認められなかった症例(ナフトピジル無効群および塩酸タムスロシン無効群)に他方の薬剤を休薬期間なしに8週間投与した。

3. 臨床効果および安全性の判定

先行薬剤開始前, 薬剤変更時, 変更後8週間目に, 国際前立腺症状スコア (I-PSS), QOL スコア, 最大尿流率およびその際の排尿量と残尿量を測定した。先行薬剤による治療で QOL スコアの改善が認められなかった無効例の判定は, 排尿障害臨床試験ガイドラインの治療判定基準²⁾ののっとりスコアの前後差が0以下とした。統計学的解析は I-PSS, QOL スコア, 最大尿流率, 排尿量, 残尿量の評価について Wilcoxon single rank sum test を用いた。P<0.01 を統計的に有意な改善とし P<0.05 を改善傾向とした。

副作用については血液生化学検査ならびに臨床症状について評価し, 副作用が認められた場合には, 本剤との関係を「明らかに関係がある」, 「多分関係がある」, 「関係があるかも知れない」, 「関係がないらしい」, 「関係がない」の5段階で判定した。

結 果

1. 評価対象症例

内服薬にて治療を開始した前立腺肥大症の患者533名のうち, ナフトピジルを開始したのが244名, 塩酸タムスロシンを開始したのが289名であった。ナフトピジルを開始した244名のうち無効症例は85名(34.8%), 塩酸タムスロシンを開始した289名のうち無効症例は89名(30.7%)で登録症例はあわせて男性174名であった。尿流測定の不備が塩酸タムスロシン無効群に2例認められたが, その2例を尿流測定にかかわる項目の解析から除外したのみで脱落症例はなく全例で評価が可能であった。

2. 患者背景

ナフトピジルを開始した群244名と塩酸タムスロシンを開始した群289名の患者背景は年齢 前立腺容量 I-PSS QOL スコア・最大尿流率 排尿量 残尿量のいずれの項目においても両群間に有意な差は認められなかった。また, ナフトピジル無効群85名と塩酸タムスロシン無効群89名では, 年齢 前立腺容量・最大尿流率 I-PSS 総スコアのいずれの項目において

も両群間に有意な差は認められなかったが, 排尿量, 残尿量, I-PSS の症状スコアのうち頻尿 尿勢の低下・夜間頻尿の項目, QOL スコアにおいて両群間に有意な差が認められた (Table 1, 2)。

3. 他覚所見 (Table 1)

最大尿流率は, 塩酸タムスロシン無効群において塩酸タムスロシン投与により 10.1 ± 6.7 ml/sec から 16.5 ± 4.9 ml/sec へと有意な改善が認められたが, ナフトピジルに変更後に 13.7 ± 1.5 ml/sec となり有意な改善は認められなくなった。またナフトピジル無効群ではナフトピジル投与により 11.3 ± 5.4 ml/sec から 14.1 ± 5.4 ml/sec へと改善傾向が認められ, さらに塩酸タムスロシンに変更後には 18.5 ± 1.2 ml/sec と有意な改善が認められた。

排尿量はナフトピジル無効群で 145 ± 66 ml, 塩酸タムスロシン無効群で 214 ± 73 ml とナフトピジル無効群で塩酸タムスロシン無効群に比べ有意に少なかった。ナフトピジル無効群においてナフトピジル投与により 231 ± 74 ml と増加傾向を示し, 塩酸タムスロシンに変更後も 267 ± 81 ml とさらに有意な増加が認められた。また, 塩酸タムスロシン無効群においても塩酸タムスロシン投与により 295 ± 77 ml と有意な増加が認められたが, ナフトピジルに変更後は 273 ± 95 ml とやや減少し増加傾向を示すにとどまった。

残尿量はナフトピジル無効群で 140 ± 81 ml, 塩酸タムスロシン無効群で 77 ± 45 ml とナフトピジル無効群で塩酸タムスロシン無効群に比べ有意に多かった。ナフトピジル無効群においてナフトピジル投与により 104 ± 62 ml と減少し改善傾向が認められ, 塩酸タムスロシンに変更後も 94 ± 55 ml と改善傾向は保持されていた。また, 塩酸タムスロシン無効群においても塩酸タムスロシン投与により 53 ± 27 ml と減少し改善傾向が認められ, ナフトピジルに変更後も 59 ± 24 ml と改善傾向は保持されていた。

4. I-PSS (Table 2)

I-PSS については総スコアでみると, ナフトピジル無効群および塩酸タムスロシン無効群ともに先行薬剤にて有意に低下し, 薬剤変更後も有意な低下を保持した。

頻尿の項目ではナフトピジル無効群 (2.4 ± 1.3) で塩酸タムスロシン無効群 (4.3 ± 1.5) に比べ症状が軽度であった。ナフトピジル無効群ではナフトピジル投与により改善傾向が認められ (1.7 ± 0.7), さらに塩酸タムスロシンに変更後に 1.1 ± 0.5 と有意な改善が認められた。一方, 塩酸タムスロシン無効群では塩酸タムスロシン投与により 4.3 ± 1.5 と有意な改善が認められ, ナフトピジルに変更後も持続した (2.6 ± 1.1)。

残尿感の項目ではナフトピジル無効群で 2.7 ± 1.7 , 塩酸タムスロシン無効群で 2.9 ± 1.1 と有意な差は認め

Table 1. Patient characteristics and changes in efficacy parameters by treatment with naftopidil followed by tamsulosin hydrochloride (upper line) and with tamsulosin hydrochloride followed by naftopidil (lower line) in patients without improvement of QOL score by administration of the first medicine

	Before treatment with the first medicine	Before treatment with the second medicine	After 8 weeks treatment with the second medicine
Age	65.5 \pm 10.1 (n=85) 67.3 \pm 13.0 (n=89)		
Prostate volume (ml)	30.5 \pm 12.3 (n=85) 33.1 \pm 11.9 (n=89)		
Maximum flow rate (ml/sec)	11.3 \pm 5.4 (n=85) 10.1 \pm 6.7 (n=87)	14.1 \pm 5.4 (n=85)* 16.5 \pm 4.9 (n=87)**	18.5 \pm 1.2 (n=85)** 13.7 \pm 1.5 (n=87)
Voided volume [#] (ml)	145 \pm 66 (n=85) 214 \pm 73 (n=87)	231 \pm 74 (n=85)* 295 \pm 77 (n=87)**	267 \pm 81 (n=85)** 273 \pm 95 (n=87)*
Residual urine volume [#] (ml)	140 \pm 81 (n=85) 77 \pm 45 (n=87)	104 \pm 62 (n=85)* 53 \pm 27 (n=87)*	94 \pm 55 (n=85)* 59 \pm 24 (n=87)*

Values are mean \pm SE. [#]: parameter with significant difference between two groups before treatment with the first medicine ($p < 0.01$). **: significant difference compared to before treatment with the first medicine ($p < 0.01$). *: significant difference compared to before treatment with the first medicine ($p < 0.05$).

Table 2. Changes in I-PSS by treatment with naftopidil followed by tamsulosin hydrochloride (upper line) and with tamsulosin hydrochloride followed by naftopidil (lower line) in patients without improvement of QOL score by administration of the first medicine

	Before treatment with the first medicine	Before treatment with the second medicine	After 8 weeks treatment with the second medicine
Total score	19.5 \pm 5.4 (n=85) 20.9 \pm 5.5 (n=89)	13.7 \pm 3.9 (n=85)** 13.0 \pm 3.4 (n=89)**	12.5 \pm 4.7 (n=85)** 12.1 \pm 3.0 (n=89)**
Symptoms frequency [#]	2.4 \pm 1.3 (n=85) 4.3 \pm 1.5 (n=89)	1.7 \pm 0.7 (n=85)* 2.3 \pm 1.2 (n=89)**	1.1 \pm 0.5 (n=85)** 2.6 \pm 1.1 (n=89)**
Incomplete emptying	3.7 \pm 1.7 (n=85) 2.9 \pm 1.1 (n=89)	2.0 \pm 1.1 (n=85)* 2.4 \pm 1.2 (n=89)	2.1 \pm 1.0 (n=85)* 1.6 \pm 0.4 (n=89)**
Urgency	2.6 \pm 0.9 (n=85) 2.9 \pm 1.2 (n=89)	2.0 \pm 0.7 (n=85)* 1.3 \pm 0.6 (n=89)**	1.4 \pm 0.7 (n=85)** 2.0 \pm 0.9 (n=89)
Intermittency	2.4 \pm 0.8 (n=85) 2.4 \pm 1.1 (n=89)	1.5 \pm 0.5 (n=85)** 1.9 \pm 1.1 (n=89)	0.9 \pm 0.4 (n=85)** 1.4 \pm 0.5 (n=89)**
Weak stream [#]	4.1 \pm 1.9 (n=85) 2.3 \pm 0.7 (n=89)	3.1 \pm 1.6 (n=85)* 1.2 \pm 0.9 (n=89)**	2.1 \pm 1.2 (n=85)** 1.6 \pm 0.5 (n=89)
Straining	2.3 \pm 1.0 (n=85) 1.9 \pm 0.8 (n=89)	1.6 \pm 0.8 (n=85)* 1.5 \pm 0.9 (n=89)	1.0 \pm 0.5 (n=85)* 1.3 \pm 0.4 (n=89)*
Nocturia [#]	2.1 \pm 1.1 (n=85) 4.1 \pm 1.3 (n=89)	1.2 \pm 0.5 (n=85)** 3.7 \pm 1.0 (n=89)	1.2 \pm 0.4 (n=85)** 1.3 \pm 0.6 (n=89)**
QOL score [#]	4.7 \pm 1.5 (n=85) 3.3 \pm 1.2 (n=89)	4.5 \pm 1.3 (n=85) 3.4 \pm 1.4 (n=89)	3.0 \pm 1.0 (n=85)** 1.8 \pm 0.9 (n=89)**

Values are mean \pm SE. [#]: parameter with significant difference between two groups before treatment with the first medicine ($p < 0.01$). **: significant difference compared to before treatment with the first medicine ($p < 0.01$). *: significant difference compared to before treatment with the first medicine ($p < 0.05$).

られなかった。ナフトピジル無効群ではナフトピジル投与により改善傾向が認められ (2.0 \pm 1.1), 塩酸タムスロシンに変更後も2.1 \pm 1.0と改善傾向が保持された。一方, 塩酸タムスロシン無効群では塩酸タムスロシン投与により2.4 \pm 1.2と改善傾向が認められなかったが, ナフトピジルに変更後に1.6 \pm 0.4と有意な改善が認められた。

尿意切迫感の項目ではナフトピジル無効群で2.6 \pm 0.9, 塩酸タムスロシン無効群で2.9 \pm 1.2と有意な差は認められなかった。ナフトピジル無効群ではナフト

ピジル投与により改善傾向が認められ (2.0 \pm 0.7), 塩酸タムスロシンに変更後に1.4 \pm 0.7と有意な改善が認められた。一方, 塩酸タムスロシン無効群では塩酸タムスロシン投与により1.3 \pm 0.6と有意な改善が認められたが, ナフトピジルに変更後に有意な改善は認められなくなった (2.0 \pm 0.9)。

間歇性排尿の項目ではナフトピジル無効群で2.4 \pm 0.8, 塩酸タムスロシン無効群で2.4 \pm 1.1と有意な差は認められなかった。ナフトピジル無効群ではナフトピジル投与により有意な改善が認められ (1.5 \pm 0.5),

塩酸タムスロシンに変更後も 0.9 ± 0.4 と有意な改善が保持された。一方、塩酸タムスロシン無効群では塩酸タムスロシン投与により 1.9 ± 1.1 と改善傾向が認められなかったが、ナフトピジルに変更後に有意な改善が認められた(1.4 ± 0.5)。

尿勢の低下の項目ではナフトピジル無効群(4.1 ± 1.9)に比べ、塩酸タムスロシン無効群(2.3 ± 0.7)で症状は軽度であった。ナフトピジル無効群ではナフトピジル投与により改善傾向が認められ(3.1 ± 1.6)、塩酸タムスロシンに変更後に 2.1 ± 1.2 と有意な改善を認めた。一方、塩酸タムスロシン無効群では塩酸タムスロシン投与により 1.2 ± 0.9 と有意な改善が認められたがナフトピジルに変更後に有意な改善は認められなかった(1.6 ± 0.5)。

腹圧排尿の項目ではナフトピジル無効群で 2.3 ± 1.0 、塩酸タムスロシン無効群で 1.9 ± 0.8 と有意な差は認められなかった。ナフトピジル無効群ではナフトピジル投与により改善傾向が認められ(1.6 ± 0.8)、塩酸タムスロシンに変更後に 1.0 ± 0.5 と有意な改善が認められた。一方、塩酸タムスロシン無効群では塩酸タムスロシン投与により 1.5 ± 0.9 と改善傾向が認められなかったがナフトピジルに変更後に改善傾向が認められた(1.3 ± 0.4)。

夜間頻尿の項目ではナフトピジル無効群(2.1 ± 1.1)で、塩酸タムスロシン無効群(4.1 ± 1.3)に比べ症状は軽度であった。ナフトピジル無効群ではナフトピジル投与により有意な改善が認められ(1.2 ± 0.5)、塩酸タムスロシンに変更後も 1.2 ± 0.4 と有意な改善が保持された。一方、塩酸タムスロシン無効群では塩酸タムスロシン投与により 3.7 ± 1.0 と改善傾向が認められなかったが、ナフトピジルに変更後に有意な改善が認められた(1.3 ± 0.6)。

5. QOL スコア

QOL スコアは、ナフトピジル無効群で 4.7 ± 1.5 、塩酸タムスロシン無効群で 3.3 ± 1.2 であり、ナフトピジル無効群では塩酸タムスロシン無効群に比べ有意に高値であった。また、先行薬剤により改善が認められなかった QOL スコアは、薬剤変更によりナフトピジル無効群で 3.0 ± 1.0 への塩酸タムスロシン無効群で 1.8 ± 0.9 へと両群ともに有意な改善が認められた。

6. 副作用

「明らかに」または「多分投与と関係がある」と考えられた副作用は、塩酸タムスロシン無効群およびナフトピジル無効群に、先行薬剤投与中に各1例立ちくらみが見られたが、症状が軽度だったので投与を継続した。

考 察

前立腺肥大症に対する薬物療法として、 $\alpha 1$ -プロ

カーであるナフトピジルまたは塩酸タムスロシンで治療を開始し、いくつかのデータが改善したにもかかわらず QOL スコアの改善が認められなかった症例に対し、他方の薬剤を投与することにより2剤の臨床効果の違いを比較検討した。

今回の報告で、最大尿流率や I-PSS の総スコアが改善しても QOL スコアの改善が認められない症例の存在が明らかとなった。また、ナフトピジルは塩酸タムスロシン無効症例の残尿感・間歇性排尿・夜間頻尿を改善し、塩酸タムスロシンはナフトピジル無効症例の尿意切迫感・尿勢の低下・腹圧排尿を改善することが示され、治療効果がそれぞれの薬剤により異なることが示唆された。また、塩酸タムスロシン投与により改善していた尿意切迫感・尿勢の低下・最大尿流率・排尿量はナフトピジルに変更後に効果が減弱し、尿意切迫感・尿勢の低下・最大尿流率・排尿量の改善効果は塩酸タムスロシンの方が優れていると思われた。また、排尿量と残尿量をあわせた膀胱容量の改善に両者の差は認められなかった。一方、ナフトピジルは夜間頻尿に優れた効果を示し、塩酸タムスロシン無効群でナフトピジルに変更後に夜間頻尿が改善し、ナフトピジル無効群でも夜間頻尿は既に改善しており、塩酸タムスロシンに変更後も夜間頻尿の改善が保持されることが明らかとなった。したがって、一方の $\alpha 1$ -ブロッカーが無効でも他方の薬剤で一部の症状の改善が認められ QOL スコアの改善が期待できることが明らかとなったばかりでなく、夜間頻尿に対するナフトピジルの効果は薬剤変更後も維持されると考えられた。

正常なヒト前立腺組織に比し肥大前立腺組織では $\alpha 1$ -受容体が増加し、特に $\alpha 1a$ -受容体と $\alpha 1d$ -受容体が増加している報告があるが^{3,4)}、両者がどのように臨床症状に関与しているかは未だ明らかになっていない。一方、前立腺肥大症の初期に見られる過活動膀胱による頻尿に、膀胱平滑筋における交感神経 $\alpha 1$ -受容体、特に $\alpha 1d$ -受容体が関与していることが、動物実験で明らかとされている⁵⁻⁷⁾。ナフトピジルは $\alpha 1d$ -受容体を選択性が高い $\alpha 1$ -ブロッカーであるため夜間頻尿に効果が認められたと思われるが⁸⁾、薬剤変更後も効果が持続した理由は明らかでない。

個々の自覚症状の改善が必ずしも QOL スコアの改善を意味しないことは、患者それぞれに改善を望んでいる症状、現在苦しんでいる症状が異なっており、個々の $\alpha 1$ -ブロッカーによって改善される症状の種類や程度に違いがあることを示している。また、同じ障害でもその障害の感じ方に個人差があることも考えられる。前立腺肥大症に対する薬物療法として $\alpha 1$ -ブロッカーの投与が広く普及しているが、 $\alpha 1$ -ブロッカーの排尿障害に対する効果もそれぞれの薬剤により

異なることが考えられ, 症状による個々の $\alpha 1$ -ブロッカーの使い分けや投与薬剤の切り替えなどの投薬方法の検討も必要があると思われた。

結 語

$\alpha 1$ -ブロッカーであるナフトピジルおよび塩酸タムスロシンの臨床効果の違いを比較検討した。

1. 塩酸タムスロシンは尿意切迫感・尿勢の低下最大尿流率の改善効果に優れており, ナフトピジルは夜間頻尿に優れた効果を示した。

2. 個々の $\alpha 1$ -ブロッカーによって改善される症状の種類や程度に違いがあり, 症状による $\alpha 1$ -ブロッカーの使い分けや投与薬剤の切り替えなどの投薬方法の検討も必要があると思われた。

文 献

- 1) Kirby RS and Pool JL: Alpha adrenoceptor blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Br J Urol* **80**: 521-532, 1997
- 2) 排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会: 前立腺肥大症: 前立腺肥大症の治療効果判定. 排尿障害臨床試験ガイドライン. 第1版, pp 14-15, 医学図書出版, 東京, 1997
- 3) Yamada S, Ashizawa N, Ushijima H, et al.: Alpha-

1 adrenoceptor in human prostate: characterization and alteration in benign prostatic hypertrophy. *J Pharmacol Exp Ther* **242**: 326-330, 1987

- 4) Nasu K, Moriyama N, Kawabe K, et al.: Quantification and distribution of $\alpha 1$ -adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue. *Br J Pharmacol* **119**: 797-803, 1996
- 5) Hampel C, Dolber PC, Savic SL, et al.: Changes in $\alpha 1$ adrenergic receptor (AR) subtype gene expression during bladder outlet obstruction of rats. *J Urol* **163**: 228, 2000
- 6) Hampel C, Dolber PC, Savic SL, et al.: Increased $\alpha 1$ adrenergic bladder susceptibility in rats with bladder outlet obstruction—a possible cause for irritability. *J Neurol Urol* **19**: 420, 2000
- 7) 斉藤政彦, 後藤百万, 加藤久美子, ほか: 高齢ラット膀胱における薬理学的実験 第1報: Acetylcholine, Norepinephrine, Isoproterenol に対する反応. *日泌尿会誌* **81**: 25-30, 1990
- 8) Takei R, Ikegami I, Shibata K, et al.: Naftopidil, a novel $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonist, displays selective inhibition of canine prostatic pressure and high affinity binding to cloned human $\alpha 1$ -adrenoceptors. *Jpn J Pharmacol* **79**: 447-454, 1999

(Received on May 18, 2001)

(Accepted on July 29, 2001)